



TITLE:

Latamoxef(LMOX),Cefoperazone(CPZ),Cefotaxime(CTX)の前立腺移行についての検討

AUTHOR(S):

竹内, 宜久; 絹川, 常郎; 松浦, 治; 服部, 良平; 長谷川, 総一郎; 大島, 伸一; 小野, 佳成

CITATION:

竹内, 宜久 ...[et al]. Latamoxef(LMOX),Cefoperazone(CPZ),Cefotaxime(CTX)の前立腺移行についての検討. 泌尿器科紀要 1986, 32(12): 1831-1841

ISSUE DATE:

1986-12

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/118992>

RIGHT:

Latamoxef (LMOX), Cefoperazone (CPZ), Cefotaxime (CTX) の前立腺移行についての検討

社会保険中京病院泌尿器科（部長：大島伸一）

竹内 宣久・絹川 常郎

松浦 治・服部 良平

長谷川 総一郎・大島 伸一

小牧市民病院泌尿器科（部長：小野佳成）

小野 佳成

A STUDY OF PROSTATIC TISSUE LEVELS OF LATAMOXEF, CEFOPERAZONE AND CEFOTAXIME

Norihisa TAKEUCHI, Tsuneo KINUKAWA, Osamu MATSUURA,
Ryohei HATTORI, Soichiro HASEGAWA and Shinichi OHSHIMA

From the Department of Urology, Shakai Hoken Chukyo Hospital

(Chief: Dr. S. Oshima)

Yoshinari ONO

From the Department of Urology, Komaki City Hospital

(Chief: Dr. Y. Ono)

Although Cephem antibiotics are transferred to the prostatic fluid in relatively low levels, they are clinically effective for bacterial prostatitis. In the present study, the prostatic tissue concentration of Latamoxef (LMOX), Cefoperazone (CPZ) and Cefotaxime (CTX) were determined, and their penetration rates into the prostatic tissue were analyzed.

Before the transurethral resection of the prostate (TUR-P), 2 g of LMOX (21 patients), 1 g of CPZ (15 patients) and 2 g of CTX (14 patients) were intravenously administered in a total of 50 patients with benign prostatic hypertrophy at our two Hospitals. The prostatic tissue was taken by TUR-P at 30 minutes and 60 minutes after the injection. The serum concentration and the prostatic tissue concentration of the three antibiotics were determined by the bioassay method. Additionally their serum concentration and the prostatic tissue concentration in the six cases of CTX-injected patients were also determined by high performance liquid chromatography (HPLC). The penetration rate into the prostatic tissue was obtained by the formula; the penetration rate = the prostatic tissue concentration / the serum concentration.

The prostatic tissue concentrations determined by the bioassay method were, $36.9 \pm 10.6 \mu\text{g/g}$ at 30 minutes after the injection of 2 g of LMOX and $28.0 \pm 9.0 \mu\text{g/g}$ at 60 minutes, $31.0 \pm 8.3 \mu\text{g/g}$ at 30 minutes after the injection of 1 g of CPZ and $21.1 \pm 10.0 \mu\text{g/g}$ at 60 minutes, and $8.8 \pm 4.1 \mu\text{g/g}$ at 30 minutes after the injection of 2 g of CTX and $4.5 \pm 2.0 \mu\text{g/g}$ at 60 minutes (mean \pm S.D.).

The penetration rates determined by the bioassay method were $36.2 \pm 10.9\%$ at 30 minutes after the injection of LMOX and $34.8 \pm 15.3\%$ at 60 minutes, $43.6 \pm 14.4\%$ at 30 minutes after the injection of CPZ and $39.7 \pm 24.1\%$ at 60 minutes, and $11.1 \pm 4.1\%$ at 30 minutes after the injection of CTX and $9.6 \pm 3.8\%$ at 60 minutes (mean \pm S.D.). The penetration rate of CPZ and LMOX

were significantly higher than that of CTX ($P < 0.05$, $P < 0.01$).

In 6 of the 14 CTX-injected patients, the serum and prostatic tissue concentrations of CTX and its metabolite, desacetyl-CTX, were also determined by HPLC. The penetration rate of CTX into the prostatic tissue was obtained by the formula; the penetration rate of CTX = the prostatic tissue concentration (CTX + Desacetyl-CTX) / the serum concentration (CTX + Desacetyl-CTX). The calculation revealed that the penetration rate of CTX into the prostatic tissue was not extremely low in comparison with that of CPZ and LMOX.

Key words: Latamoxef, Cefoperazone, Cefotaxime, Prostatic tissue level

はじめに

セフェム系の抗生物質は、Stamey¹⁾によって報告されている抗菌剤前立腺液中への移行の条件、すなわち(1)薬剤が脂溶性であること、(2)塩基性であること、(3)高い解離恒数を有すること、(4)蛋白結合率が低いことから見ると、極めて条件の悪い薬剤の範ちゅうに入る。しかしながら、臨床的には、これらの抗生物質は、細菌性前立腺炎に対して有効であることが知られている。この疑問を解明する目的で最近開発されたいわゆる第3世代のセフェム系抗生物質 latamoxef (以下 LMOX と略す) cefoperazone (以下 CPZ と略す) cefotaxime (以下 CTX と略す)を用いて、その前立腺組織内濃度を測定し、前立腺組織内移行度を比較検討したので報告する。

対 象

対象は、1982年4月より、1985年10月までに、社会保険中京病院泌尿器科および小牧市民病院泌尿器科にて、臨床的に前立腺肥大症の診断のもとに、経尿道的な前立腺切除術(以下 TUR-P と略す)を行ない、LMOX, CPZ, CTX を投与した50例である。LMOX 投与患者(以下 LMOX 群と略す)は、21例、年齢は、56歳~81歳、平均±SD, 68.7±8.8歳、前立腺切除重量は、8~61 gm, 平均±SD, 21.4±13.8 gm であった。cefoperazone 投与患者(以下 CPZ 群と略す)は、15例、年齢は、48~89歳、平均±SD, 68.2±8.9歳、前立腺切除重量は、9~60 gm, 平均±SD, 18.9±13.5 gm であった。cefotaxime 投与患者(以下 CTX 群と略す)は、14例、年齢は、54~76歳、平均±SD, 64.1±6.4歳、前立腺切除重量は、3~40 gm, 平均±SD, 15.4±9.7 gm であった。なお、各群間の患者年齢、前立腺切除重量に差は認められなかった。

方 法

TUR-P 手術開始30分前に、LMOX は 2 gm,

CPZ は 1 gm, CTX は 2 gm を生理食塩液 20 ml に溶解し、ゆっくり静注した。なお、CPZ は血中濃度が高く、1 gm 投与で LMOX 2 gm 投与の約70%程度の血中濃度が得られ、CTX 2 gm 投与とほぼ等しい血中濃度が得られることが予想されたため、CPZ のみ 1 gm 投与とした。採血は、注射前、15分後、30分後、60分後に行ない、血清分離し、血清を凍結保存して測定に供した。前立腺組織採取は、静注30分後に、はじめに右葉より 0.5~1 gm の組織片を採取した。採取した組織片はただちに十分量の生理食塩水で2~3回洗浄し、附着する血液や灌流液を洗い落とし、さらに静注60分後に、左葉より 0.5~1 gm の組織片を採取し、前回と同様の処置を行なった。これらの組織片は、凍結保存して前立腺組織内濃度の測定に供した。血清および前立腺組織内の抗生物質濃度の測定法は、Fig. 1 に示した。前立腺組織内濃度測定の際には、Fig. 1 に示したように、組織片の重量の4~9倍のリン酸塩緩衝液(pH 7.0)を加えて、冷却し

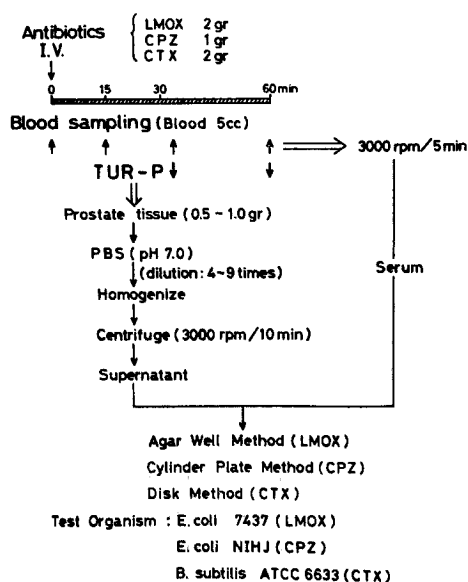


Fig. 1. Method

ながら homogenize した後、10分間遠沈し、その上清を試料液とした。血清および前立腺組織の試料液の抗生物質濃度測定法は、各抗生物質によって、適当な標準株の細菌を用い、生物学的検定法によった。それぞれ、LMOX は *E.coli* 7437株を検定菌とする Agar Well 法、CPZ は *E.coli* NIHJ 株を検定菌とする円筒平板法、CTX は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とするディスク法によって測定した。各薬剤の標準溶液は、血清試料の場合には、LMOX はヒト凍結血漿または 0.1 M リン酸塩緩衝液 (pH 7.0) を用いて希釈し調製し、CPZ は、0.1 M リン酸塩緩衝液 (pH 7.0) を用いて希釈し調製し、CTX は、ヒト乾燥血清である consera を用いて希釈し調製した。また、前立腺組織試料液の測定の場合には、標準溶液は、0.067 M リン酸塩緩衝液 (pH 7.0) を用いて希釈し調製した。なお、CTX の一部の症例に関しては、生物学的検定法と同時に、高速液体クロマトグラフィー法（以下、HPLC 法と略す）によって、血中および前立腺組織内の CTX と脱アセチル CTX濃度を測定した。

検 討 方 法

以上の方法により得られたデータについて以下の項

目について検討を行なった。(1)血中濃度 (2)前立腺組織内濃度 (3)移行率（前立腺組織内濃度／血中濃度×100%）(4)血中濃度と前立腺組織内濃度の関係 (5)前立腺切除重量と移行率の関係 (6)前立腺組織型と移行率の関係の6項目について行なった。なお、組織型は、組織学的検査にて腺腔形成が主体を占める glandular type と、間質が多く、腺腔形成が目立たない fibromuscular type に分けた。

結 果

(1) 血中濃度

症例の血中濃度とその平均値は、Table 1, 2, 3 に示した。また、血中濃度の平均値の推移は、Fig. 2 に示した。LMOX 群では、15分後、200 µg/ml～91 µg/ml、平均±SD、132.9±22.9 µg/ml、30分後、138 µg/ml～75.3 µg/ml、平均±SD、105.0±17.9 µg/ml、60分後、112 µg/ml～56 µg/ml、平均±SD、85.2±15.4 µg/ml であった。CPZ 群では、15分後、143.8 µg/ml～78 µg/ml、平均±SD、106.4±25.2 µg/ml、30分後、121.9 µg/ml～45.9 µg/ml、平均±SD、74.9±19.5 µg/ml、60分後、110.4 µg/ml～38.5 µg/ml、平均±SD、56.6±18.0 µg/ml であった。CTX 群では、15分後、

Table 1. Results of latamoxef treatment.

	15' after I.V.	30' after I.V.	60' after I.V.
Serum Concentration (µg/ml) (S)	91.0 ~ 200.0	75.3 ~ 138.0	56.0 ~ 112.0
Mean ± S.D. (µg/ml) (n)	132.9 ± 22.9 (n=21)	105.0 ± 17.9 (n=20)	85.2 ± 15.4 (n=20)
Prostatic Tissue Level (µg/g) (P)	—	14.2 ~ 57.2	12.3 ~ 40.7
Mean ± S.D. (µg/g) (n)	—	36.9 ± 10.6 (n=21)	28.0 ± 9.0 (n=12)
Penetration Rate (%) (P/S × 100)	—	10.9 ~ 55.5	12.9 ~ 55.2
Mean ± S.D. (%) (n)	—	36.2 ± 10.9 (n=20)	34.8 ± 15.3 (n=12)

Table 2. Results of cefoperazone treatment.

	15' after I.V.	30' after I.V.	60' after I.V.
Serum Concentration (µg/ml) (S)	78.0 ~ 143.8	45.9 ~ 121.9	38.5 ~ 110.4
Mean ± S.D. (µg/ml) (n)	106.4 ± 25.2 (n=14)	74.9 ± 19.5 (n=15)	56.6 ± 18.0 (n=14)
Prostatic Tissue Level (µg/g) (P)	—	20.3 ~ 53.4	13.5 ~ 37.7
Mean ± S.D. (µg/g) (n)	—	31.0 ± 8.3 (n=15)	21.2 ± 10.1 (n=5)
Penetration Rate (%) (P/S × 100)	—	21.5 ~ 76.7	21.1 ~ 77.8
Mean ± S.D. (%) (n)	—	43.6 ± 14.4 (n=15)	39.7 ± 24.1 (n=5)

Table 3. Results of cefotaxime treatment.

	15' after I.V.	30' after I.V.	60' after I.V.
Serum Concentration ($\mu\text{g/ml}$) (S)	74.3 ~ 145.0	50.3 ~ 100.0	23.6 ~ 75.0
Mean \pm S.D. ($\mu\text{g/ml}$) (n=14)	115.6 \pm 19.0	78.9 \pm 15.3	52.3 \pm 16.0
Prostatic Tissue Level ($\mu\text{g/g}$) (P)	—	2.92 ~ 18.6	2.62 ~ 8.08
Mean \pm S.D. ($\mu\text{g/g}$) (n=14)	—	8.8 \pm 4.1	4.5 \pm 2.0
Penetration Rate (%) (P/S \times 100)	—	5.8 ~ 23.1	4.8 ~ 16.6
Mean \pm S.D. (%) (n=14)	—	11.1 \pm 4.1	9.6 \pm 3.8

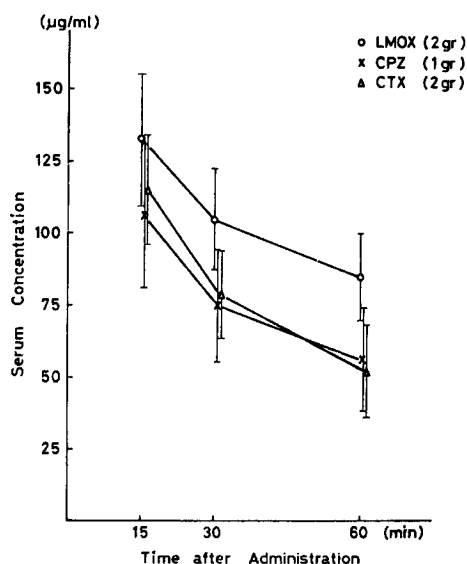


Fig. 2. Serum concentration of LMOX, CPZ and CTX.

145 $\mu\text{g/ml}$ ~ 74.3 $\mu\text{g/ml}$, 平均 \pm SD, 115.6 \pm 19.0 $\mu\text{g/ml}$, 30分後, 100.0 $\mu\text{g/ml}$ ~ 50.3 $\mu\text{g/ml}$, 平均 \pm SD, 78.9 \pm 15.3 $\mu\text{g/ml}$, 60分後, 75.0 $\mu\text{g/ml}$ ~ 23.6 $\mu\text{g/ml}$, 平均 \pm SD, 52.3 \pm 16.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。3剤とも15分後, 30分後, 60分後の順に, 有意に ($p < 0.01$) 低下を認め, また各薬剤間の血中濃度を比較してみると, LMOX 群は, CTX 群に比べ, 各時間とも高く ($p < 0.05$), CTX 群は, 投与量が 1 gm と半分であった CPZ 群とはほぼ同じであった。なお, CTX の一部の症例に関して, HPLC 法で測定した血中 CTX と脱アセチル CTX 濃度を生物学的検定法の結果と比較して Table 4 に示す。30分後では, 生物学的検定法では, 平均 \pm SD, 64.0 \pm 14.1 $\mu\text{g/ml}$, HPLC 法では, CTX, 平均 \pm SD, 84.5 \pm 12.9 $\mu\text{g/ml}$, 脱アセチル

Table 4. Difference of CTX concentration in serum between bioassay and HPLC.

Case No.	Cefotaxime Concentration in Serum ($\mu\text{g/ml}$)					
	30' after I.V.			60' after I.V.		
	Bioassay	HPLC		Bioassay	HPLC	
		CTX	Des-CTX		CTX	Des-CTX
1	63.0	65.1	7.6	39.0	30.3	6.3
2	95.0	92.3	10.1	70.0	65.4	11.1
3	95.0	70.3	7.9	75.0	54.4	6.4
4	100.0	98.0	16.7	64.0	61.2	14.3
5	68.0	98.0	12.3	36.0	42.7	8.3
6	83.0	83.4	9.9	49.0	46.1	10.0

Des-CTX : Desacetyl Cefotaxime

ル CTX, 平均 \pm SD, 10.8 \pm 3.1 $\mu\text{g/ml}$ あった。60分後では, 生物学的検定法では, 平均 \pm SD, 55.5 \pm 15.0 $\mu\text{g/ml}$, HPLC 法では, CTX, 平均 \pm SD, 50.0 \pm 11.8 $\mu\text{g/ml}$, 脱アセチル CTX, 平均 \pm SD, 9.4 \pm 2.8 $\mu\text{g/ml}$ であった。

(2) 前立腺組織内濃度

各症例の前立腺組織内濃度とその平均値は, Table 1, 2, 3 に示した。また, 30分後と60分後の前立腺組織内濃度の平均値の推移は, Fig. 3 に示した。LMOX 群では, 30分後, 57.2 $\mu\text{g/g}$ ~ 14.2 $\mu\text{g/g}$, 平均 \pm SD, 36.9 \pm 10.6 $\mu\text{g/g}$, 60分後, 40.7 $\mu\text{g/g}$ ~ 12.3 $\mu\text{g/g}$, 平均 \pm SD, 28.0 \pm 9.0 $\mu\text{g/g}$ であった。CPZ 群では, 30分後, 53.4 $\mu\text{g/g}$ ~ 20.3 $\mu\text{g/g}$, 平均 \pm SD, 31.0 \pm 8.3 $\mu\text{g/g}$, 60分後, 37.7 $\mu\text{g/g}$ ~ 13.5 $\mu\text{g/g}$, 平均 \pm SD, 21.2 \pm 10.1 $\mu\text{g/g}$ であった。CTX 群では, 30分後, 18.6 $\mu\text{g/g}$ ~ 2.92 $\mu\text{g/g}$, 平均 \pm SD, 8.8 \pm 4.1 $\mu\text{g/g}$, 60分後, 8.08 $\mu\text{g/g}$ ~ 2.62 $\mu\text{g/g}$, 平均 \pm SD, 4.5 \pm 2.0 $\mu\text{g/g}$ であった。各薬剤の前立腺組織内濃度の比較では, LMOX 群と CPZ 群には有意差は認められな

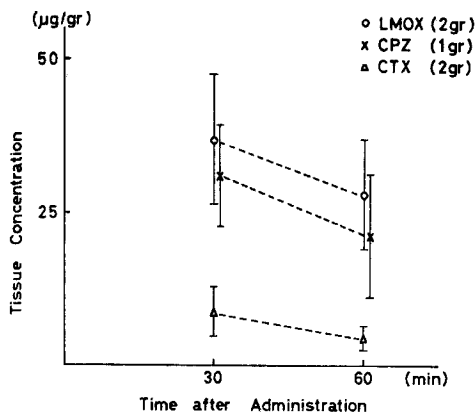


Fig. 3. Prostatic tissue concentration of LMOX, CPZ and CTX.

Table 5. Difference of CTX concentration in prostatic tissue between bioassay and HPLC.

Case No.	Cefotaxime Concentration in Prostate (µg/g)					
	30' after I.V.			60' after I.V.		
	Bioassay	HPLC		Bioassay	HPLC	
		CTX	Des-CTX		CTX	Des-CTX
1	7.90	↓	18.0	—	—	—
2	15.4	↓	34.1	8.08	↓	15.7
3	6.00	↓	18.2	—	—	—
4	7.83	↓	18.4	3.87	↓	10.1
5	8.49	↓	22.7	3.16	↓	7.5
6	7.63	↓	20.4	2.62	↓	7.1

↓: trace

ったが、CTX 群は、30分後、60分後ともに LMOX 群および CPZ 群に比べ有意に低かった。($p<0.01$, $p<0.05$) なお、CTX の一部の症例に関して、HPLC 法で測定した前立腺組織内 CTX と脱アセチル CTX 濃度を生物学的検定法の結果と比較して Table 5 に示す。HPLC 法では、CTX は痕跡程度にしか検出されず、ほとんどが脱アセチル CTX として検出された。30分後では、生物学的検定法では、平均±SD, 8.88 ± 3.02 µg/g, HPLC 法では、脱アセチル CTX, 平均±SD, 21.97 ± 5.67 µg/g であった。60分後では、生物学的検定法では、平均±SD, 4.43 ± 2.15 µg/g, HPLC 法では、脱アセチル CTX, 平均±SD, 10.1 ± 3.43 µg/g であった。

(3) 移行率

各症例の移行率は、Table 1,2,3 に示した。また、各薬剤の30分後および60分後の移行率の平均値の推移は、Fig. 4 に示した。LMOX 群では、30分後の移行

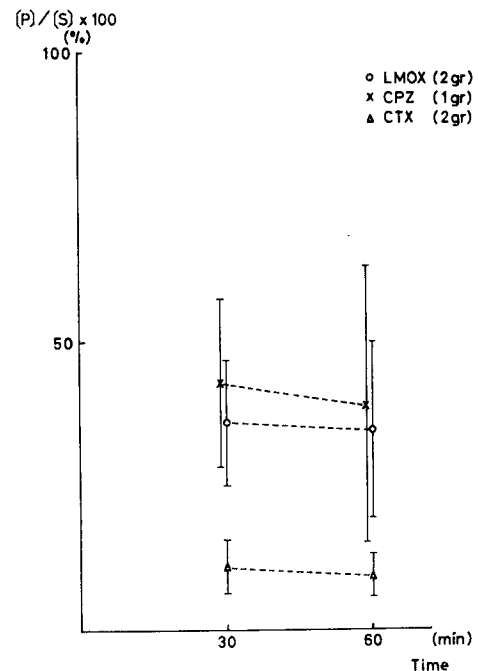


Fig. 4. Penetration rate of LMOX, CPZ and CTX.

率は、平均±SD, $36.2\pm10.9\%$ 、60分後の移行率は、平均±SD, $34.8\pm15.3\%$ であった。CPZ 群では、30分後の移行率は、平均±SD, $43.6\pm14.4\%$ 、60分後の移行率は、平均±SD, $39.7\pm24.1\%$ であった。CTX 群では、30分後の移行率は、平均±SD, $11.1\pm4.1\%$ 、60分後の移行率は、平均±SD, $9.6\pm3.8\%$ であった。3剤とも30分後と60分後の間に有意差は認められなかった。また、各薬剤の移行率は、良好な順に CPZ 群>LMOX 群>CTX 群であり、CPZ 群と LMOX 群の間には有意差は認められなかったが、CTX 群の移行率は、CPZ 群および LMOX 群に比べ有意に低かった。($p<0.05$, $p<0.01$) なお、CTX の一部の症例に関しては、HPLC 法でも測定したが、HPLC 法の場合は、CTX の移行率は、CTX と脱アセチル CTX の和の移行率と考えて計算したが、その結果を生物学的検定法による結果と比較して Table 6 に示す。30分後では、生物学的検定法では、平均±SD, $10.8\pm3.3\%$ 、HPLC 法では、平均±SD, $23.3\pm5.2\%$ であった。60分後では、生物学的検定法では、平均±SD, $7.3\pm2.5\%$ 、HPLC 法では、平均±SD, $15.3\pm3.1\%$ であった。

(4) 血中濃度と前立腺組織内濃度の関係

LMOX 群、CPZ 群、CTX 群の回帰直線をそれぞれ Fig. 5, 6, 7 に示した。LMOX 群と CPZ 群

Table 6. Difference of CTX-penetration rate between bioassay and HPLC.

Case No.	Penetration Rate (%)			
	30' after I.V.		60' after I.V.	
	Bioassay	HPLC (CTX + Des-CTX)	Bioassay	HPLC (CTX + Des-CTX)
1	12.5	24.4	—	—
2	16.2	33.3	11.5	20.5
3	6.3	23.3	—	—
4	7.8	16.7	6.0	13.4
5	12.5	20.6	8.8	14.7
6	9.2	22.0	5.3	12.7
Mean	10.8	23.3	7.3	15.3
±S.D.	±3.3	±5.2	±2.5	±3.1

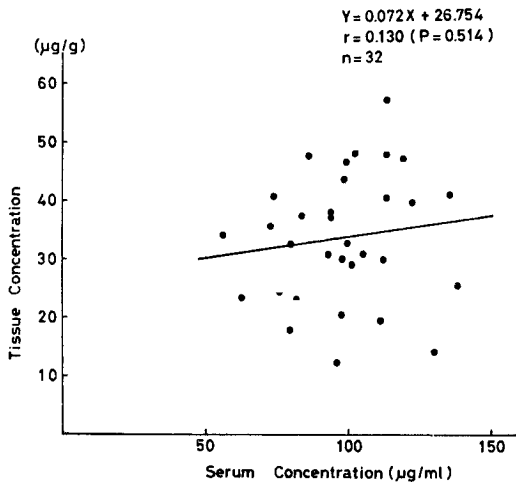


Fig. 5. Correlation between serum concentration and prostatic tissue concentration of LMOX.

は、血中濃度と前立腺組織内濃度の間に相関は認められなかった。CTX 群には、正の相関が認められた。 $(r=0.632, p<0.01)$

(5) 前立腺切除重量と移行率の関係

症例数の多い30分後のデータについて検討した。LMOX 群 (Fig. 8) では、前立腺切除重量と移行率の間に負の相関が認められた。 $(r=-0.483, p<0.05)$ 一方、CPZ 群 (Fig. 9) と CTX 群 (Fig. 10) については、相関が認められなかった。

(6) 組織型と移行率の関係

LMOX 群、CPZ 群および CTX 群の結果をそれぞれ、Fig. 11, 12, 13 に示した。いずれの薬剤も組織型による移行率に差は認められなかった。

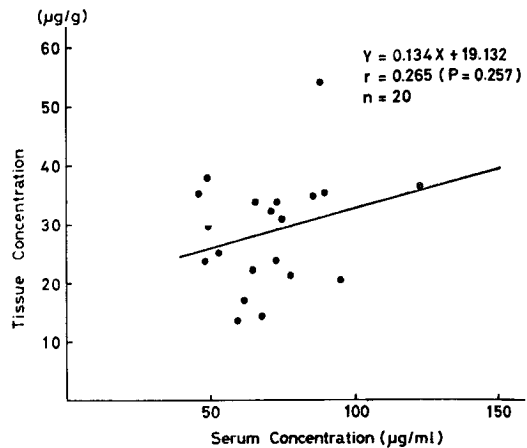


Fig. 6. Correlation between serum concentration and prostatic tissue concentration of CPZ.

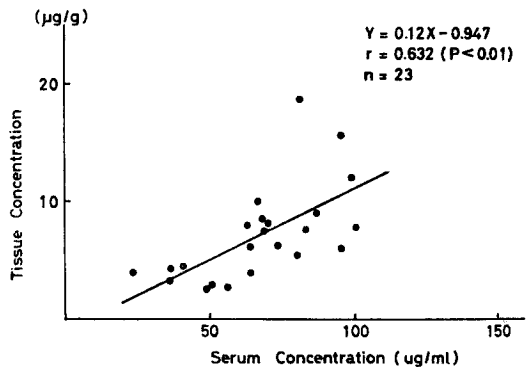


Fig. 7. Correlation between serum concentration and prostatic tissue concentration of CTX.

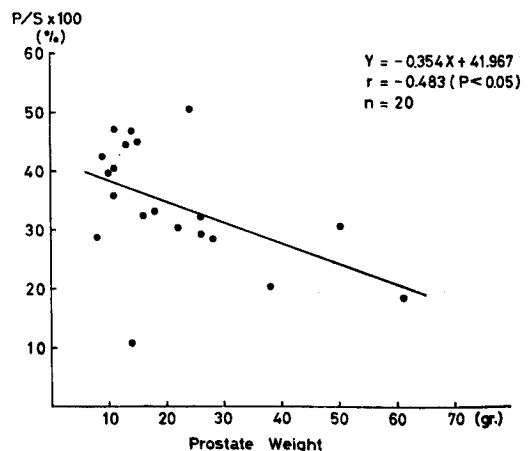


Fig. 8. Prostate weight and penetration rate of LMOX into prostatic tissue (after 30 min).

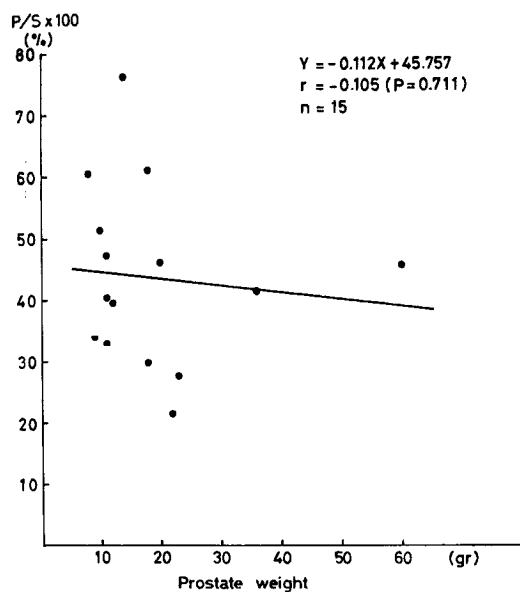


Fig. 9. Prostate weight and penetration rate of CPZ into prostatic tissue (after 30 min).

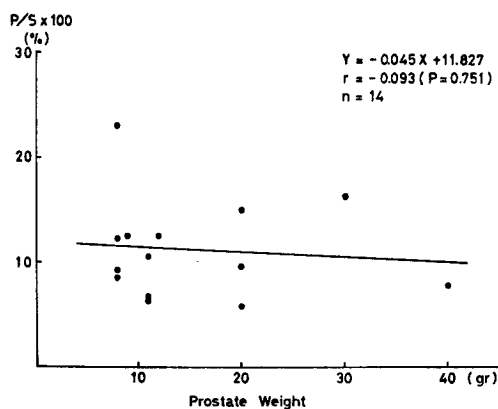


Fig. 10. Prostate weight and penetration rate of CTX into prostatic tissue (after 30 min).

考 察

はじめに、今回の結果を、現在までに報告されている今回私たちが行った3剤の前立腺組織内移行の結果と比較する。LMOXの前立腺組織内移行に関しては、6編²⁻⁷⁾の報告が見られる。投与量は1 gm 投与が4編²⁻⁵⁾、1 gm と 2 gm 投与の両方を検討している報告が2編^{6,7)}である。測定法は、いずれも *E. coli* 7437株を標準株とする Agar Well 法であり、今回の検討と同一であった。それらの報告をまとめてみると、移行率は30分後では0.383~0.420、60分後では

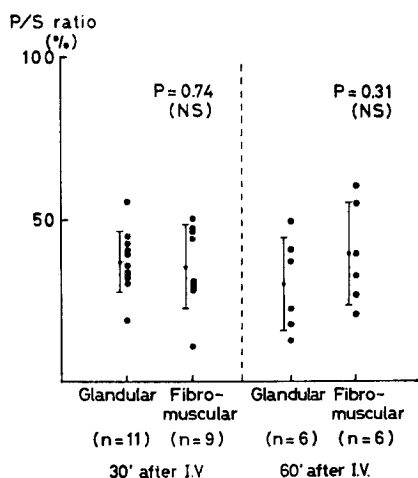


Fig. 11. Correlation between prostatic tissue type and penetration rate of LMOX into prostatic tissue.

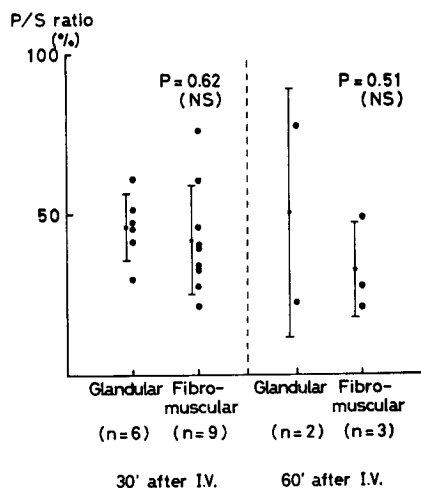


Fig. 12. Correlation between prostatic tissue type and penetration rate of CPZ into prostatic tissue.

0.288~0.448であり、今回の検討結果30分後の移行率0.362、60分後の移行率0.348は、他の報告と比べて30分後は多少低いものの、60分後は平均的な値と考えられた。CPZに関しては、7編⁸⁻¹⁴⁾の報告が見られる。投与量は1~3 gm、測定法は生物学的検定法であるが、測定に使用した標準株は、*M.luteus* ATCC 9341 4編、*B.subtilis* ATCC 6633 1編、*E.coli* NIHJ 1編、と異なっており、また検体採取時間がまちまちであり、報告によって条件が異なるためその結果もばらつきが大きい。今回の検討は1 gm 投与にて行った

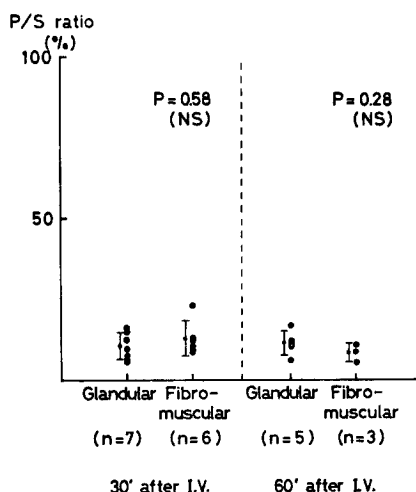


Fig. 13. Correlation between prostatic tissue type and penetration rate of CTX into prostatic tissue.

ので、1 gm 投与の報告のみに限って比較してみる。CPZ 1 gm 投与にて検討した報告は3編であり、測定法はいずれも生物学的検定法であり、標準株は *M. luteus* ATCC 9341 を使用しており、今回の検討とは異なっていた。それらの報告によれば、60分後の移行率は、0.346 (宮田ら)⁹⁾、右葉0.59、左葉0.52 (内山ら)¹¹⁾、0.56 (酒井ら)¹⁰⁾、採取時間が60分後に近い3例の平均値)と報告されている。これらの報告と今回の検討結果60分後の移行率0.397を比較してみると、宮田らの報告よりは高値であり、内山ら、酒井らの報告よりは低値であり、それらの中間の値であった。CTX に関しては、2編^{13,15)}の報告が見られるのみである。藤田ら¹⁵⁾によれば (CTX 1 gm 静注、測定法; *M. luteus* ATCC 9341 を標準株とする生物学的検定法、組織採取時間; 38~135分後) その移行率は、 0.30 ± 0.14 であったと報告されている。また池田ら¹³⁾によれば (CTX 2 gm 点滴静注、測定法; *B. subtilis* ATCC 6633 を標準株とする生物学的検定法、採取時間; 135分~320分) その移行率は、0.421であったと報告されている。今回の検討結果30分後の移行率0.111、60分後の移行率0.096をこれらの結果と

比較すると、その移行率は著しく低値であった。しかし、他の2編では、今回の検討に比較して組織採取までの時間が遅く、単純に比較することはできない。

次に、CTX に関しては、今回検討を行なった3剤の中でも、LMOX、CPZ に比較して組織内移行率が著しく低値であった。CTX の前立腺組織内移行率が低い原因について検討する。CTX は、Fig. 14 に示すように3位の側鎖にアセチル基を有する構造であり、LMOX、CPZ とは異なり体内諸臓器に分布するエステラーゼにより加水分解を受け、抗菌力の弱い脱アセチル CTX に変化することが知られている¹⁶⁾。今回の濃度測定は、CTX の一部の症例に関しては、HPLC 法によっても測定を行なったが、その結果は、Table 5 に示すように、前立腺組織内では CTX は痕跡程度にしか検出されず、大部分が脱アセチル CTX として検出され、その脱アセチル CTX の前立腺組織内濃度は、生物学的検定法による CTX の測定値のおよそ2倍であった。一方、脱アセチル CTX は、CTX よりも抗菌活性が弱いとされており、今回濃度測定に使用した標準株 *B. subtilis* ATCC 6633 に対する MIC を調べると、脱アセチル CTX は、CTX の $1/2^{17)} \sim 1/4^{18)}$ であったと報告されている。CTX が、脱アセチル CTX に代謝されることを考慮して、HPLC 法による測定結果より、CTX と脱アセチル CTX の和として移行率を計算すると、30分後の移行率は、平均0.233、0分後の移行率は、平均0.153となる。CTX は、代謝されて、脱アセチル CTX となって前立腺組織内へ移行するのか、あるいは、CTX として移行したものが、前立腺組織内のエステラーゼの作用によって、脱アセチル CTX に変化するのかは、不明であるが、CTX および脱アセチル CTX 両方合わせた移行率は、他の2剤に比較して著しく低いものではないと考えられる。

従来、前立腺液への抗菌剤の移行については、Stamey¹⁾によって論じられてきたが、次に前立腺組織内への薬剤の移行が、Stamey の理論に合致するのか、合致しないのか検討する。Stamey の報告によれば、薬剤の前立腺液中への移行が良好な条件として、(1)薬

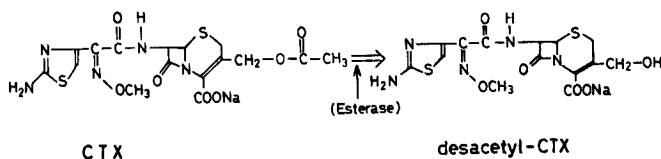


Fig. 14. Composition of CTX and its metabolite desacetyl-CTX.

Table 7. Properties that affect diffusion of LMOX, CPZ and CTX from plasma into prostatic fluid.

	Dissociation Characteristic	Lipid Solubility	pKa	Protein-binding Rate
Latamoxef	Acid	No	2.5, 3.6, 9.98	60 %
Cefoperazone	Acid	No	2.3	86.8 %
Cefotaxime	Amphoteric	No	2.4, 3.4, 11.5	70 %

剤が脂溶性であること、(2)塩基性であり、かつ (3)高い解離恒数を有すること、(4)蛋白結合率が低いことがあげられている。今回検討した3薬剤について、Stamey の条件と比べてみると、Table 7 に示す如く、3 剤とも水溶性の薬剤であり、いずれも酸性または両性の薬剤であり、蛋白結合率も LMOX は60%と比較的低いが他は高い。これらの条件からすると、LMOX, CPZ, CTX は前立腺液中への移行は極めて悪いと考えられる。実際に鈴木¹⁹⁾は、3 剤のヒト前立腺液中濃度を測定しており、1 gm 静注後1時間後に前立腺液を採取し測定した前立腺液内濃度は、LMOX 1.6 µg/ml, CPZ 2.2 µg/ml, CTX 1.1 µg/mlであったと報告している。この前立腺液中への移行に比べて、今回の結果も含めて前立腺組織内濃度は高値であった。細菌性前立腺炎の炎症の場合は、今、なお、不明であるが、stamey の条件を充さない抗生物質で、時に良好な成績が得られることから、細菌性前立腺炎には、前立腺液を含む腺上皮に炎症の主体がある腺上皮型と、前立腺の間質組織に炎症の主体がある間質型の二型が存在すると考えるのが合理的である。今回の私達の検討結果でも、stamey の条件を充さないセフェム系の抗生物質が、前立腺組織内へ良好に移行することが明らかとなり、上記の考え方に従えば、セフェム系の抗生物質が、間質型の細菌性前立腺炎に有効であることが、示唆される。今後は、どのような条件によって薬剤が前立腺組織内へ移行するかを検討して行くことが課題となろう。

次に、今回私たちが行なった TUR-P で前立腺組織を採取して組織内濃度を測定することの意義とその短所について考えてみる。抗生物質の前立腺組織内濃度を、TUR-P 手術時に採取した前立腺組織によって測定した報告は、私たちの cephacetrile についての検討²⁰⁾が最初であり、更に、cefmetazole の前立腺組織内移行についても報告した²¹⁾。この方法によれば、手術時に容易に必要なだけの検体が得られる長所がある。この TUR-P による方法で前立腺組織を採取し今日までに種々の抗生物質について前立腺組織内

移行が検討されてきた。しかし、TUR-P 手術時に前立腺組織採取を行なうことの問題点も考えられる。その問題点として、(1)灌流液に長時間さらされることにより組織内抗生物質濃度が低められること、(2)電気焼灼による熱のために抗生物質が破壊される可能性があることなどが考えられる。(1)に関しては、灌流液に長時間浸漬されると組織内濃度が低下するとの報告²²⁾が見られ、これを避けるには、TUR-P 開始直後に採取した前立腺組織が適当であると報告されており、今回の検討では、私たちは、前立腺組織は、切除直後に採取し、生物食塩水で2、3回洗浄し、付着する血液や灌流液を洗い落とし測定に供したので、灌流液による組織内濃度低下の恐れはないものと考えている。(2)に関しては、同一の条件で TUR-P によって組織採取を行なった群と前立腺摘出術によって組織採取を行なった群とを比較した報告^{5,9)}があるが、TUR-P によって組織採取を行なった群が、前立腺摘出術によって組織採取を行なった群と比較して、統計学的に有意に低かったとする報告は見当たらないので、電気焼灼による影響は少ないのではないかと考えている。

最後に、組織型と前立腺組織内移行の関係について以前に、私たちは、cephar/enile の前立腺組織内移行の検討²⁰⁾を行ない、前立腺の組織型を腺増殖型と筋線維型に2分し、筋線維型で腺増殖型よりも前立腺組織内移行が、統計学的に有意に ($p<0.05$) 高値を示すことを報告した。しかし、今回の検討では、LMOX 群、CPZ 群 および CTX 群の3群とも、組織型による移行率に一定の傾向は認められなかった。他の報告では、池田ら¹³⁾は CPZ および CZX の検討で、筋性型の方が腺性型よりも有意に ($p<0.01$) 移行率が良好であったと報告しており宮田ら⁸⁾も CPZ における検討で、静注30分後では筋性優位型が腺性優位型よりも有意に ($p<0.05$) 移行率が良好であったと報告している。一方、吉田ら¹⁴⁾、福島ら⁹⁾、片岡ら²³⁾、勝見ら²⁴⁾は、それぞれ CPZ, CPZ, cefmenoxime (CMX), ceftizoxime (CZX) における検討で、組織型と移行率の間には一定の傾向は認められなかったと報告して

おり、組織型と前立腺組織内移行の関係については、いまだ一定の結論は得られていないようである。

結 語

50名の前立腺肥大症患者を対象として、LMOX 2 gm (21例)、CPZ 1 gm (15例)、CTX 2 gm (14例)を静注し、30分後と60分後に前立腺組織を、TUR-Pにて採取し、LMOX、CPZ、CTXの前立腺組織内濃度を測定し、比較検討した。

(1) 各薬剤の前立腺組織内濃度は、30分後、60分後の順に、生物学的検定法では、LMOX (2 gm) $36.9 \pm 10.6 \mu\text{g/g}$, $28.0 \pm 9.0 \mu\text{g/g}$, CPZ (1 gm) $31.0 \pm 8.3 \mu\text{g/g}$, $21.2 \pm 10.1 \mu\text{g/g}$, CTX (2 gm) $8.8 \pm 4.1 \mu\text{g/g}$, $4.5 \pm 2.0 \mu\text{g/g}$ であった。

(2) 各薬剤の前立腺組織内移行率は、30分後、60分後の順に、生物学的検定法では、LMOX, $35.2 \pm 10.9\%$, $34.8 \pm 15.3\%$, CPZ, $43.6 \pm 14.4\%$, $39.7 \pm 24.1\%$, CTX, $11.1 \pm 4.1\%$, $9.6 \pm 3.8\%$ であった。前立腺組織内移行率を各薬剤間で比較してみると、CPZ > LMOX > CTX の順であり、CPZ, LMOX は、CTX に比較して有意に移行率が良好であった。(p < 0.05, p < 0.01)

(3) CTX の一部の症例 (6例) に関しては、生物学的検定法と同時に HPLC 法で前立腺組織内の CTX と脱アセチル CTX 濃度を測定した。HPLC 法による前立腺組織内濃度の測定では、CTX は痕跡程度にしか認められず、ほとんどが脱アセチル CTX として検出され、その脱アセチル CTX 濃度は、生物学的検定法による CTX 濃度のおよそ2倍であった。

(4) CTX の HPLC 法による測定結果より、CTX の移行率を CTX と脱アセチル CTX 濃度の和として計算すると、その移行率は、30分後、平均23.3%, 60分後、平均15.3%となり、CPZ, LMOX と比較して CTX の前立腺組織内への移行は極端に低値ではないことが明らかとなった。

なお、本論文の要旨は、第74回日本泌尿器科学会総会において発表した。

文 献

- 1) Stamey TA, Meares EM Jr and Winnigham DG: Chronic bacterial prostatitis and the diffusion of drugs into prostatic fluid. J Urol 103: 187~194, 1970
- 2) 中野 修道・伊勢和久・清水文人 Latamoxef (LMOX) の前立腺組織内移行の検討. 西日泌尿 46: 23~26, 1984
- 3) 石戸則孝・津島知靖・荒巻謙二・浅野總平・城仙泰一郎: シオマリリン (Latamoxef) の前立腺組織内移行に関する検討. 西日泌尿 46: 483~487, 1984
- 4) 中川修一・藤戸 章・大江 宏・三品輝男・渡辺 決: Latamoxef の前立腺組織内移行に関する検討. 西日泌尿 46: 1455~1459, 1984
- 5) 高尾雅也・松崎章二・青 輝昭・長倉和彦・藤岡俊夫・畠 亮・中村 宏・早川正道: Latamoxef Sodium (LMOX) の前立腺組織内濃度. 泌尿紀要 31: 539~543, 1985
- 6) 原 三信・中洲 肇: Latamoxef Sodium の前立腺組織への移行について. 基礎と臨床 17: 1775~1779, 1983
- 7) 彦坂幸治・安室朝三・大家角義: Latamoxef の前立腺内への移行について—慢性細菌性前立腺炎に対する有用性の検討—. 基礎と臨床 18: 1059~1062, 1984
- 8) 宮田和豊・荒木 徹・松村陽右・石戸則孝・棚橋豊子・高本 均・平野 学・大森弘之・近藤 淳・難波克一・片山泰弘: Cefoperazone の前立腺組織内移行に関する検討. 西日泌尿 43: 413~418, 1981
- 9) 福島修司・三浦 猛・近藤猪一郎・藤井 浩・広川 信・岩崎 皓・石塚栄一・北島直登: Cefoperazone (CPZ) の前立腺組織内への移行. 泌尿紀要 29: 87~93, 1983
- 10) 酒井善之・井川靖彦・山口建二・山下俊郎・井上善博・岡根谷利一・仲間三雄・平林直樹・中本富夫・小川明實: Cefoperazone (CPZ) の前立腺組織内移行について. 診療と新薬 20: 599~601, 1983
- 11) 内山俊介・平林直樹: Cefoperazone (CPZ) の前立腺組織への移行について. 診療と新薬 22: 381~383, 1985
- 12) 相戸賢二・神崎仁徳・木元康介・徳田倫章・江本侃一: Cefoperazone の前立腺組織内濃度について. 基礎と臨床 17: 3847~3850, 1983
- 13) 池田 滋・石橋 晃・小柴 健: Cefizoxime (CZX), Cefoperazone (CPZ), Cefotaxime (CTX) の前立腺組織内移行に関する検討. 泌尿紀要 30: 1135~1142, 1983
- 14) 吉田英機・星野真希夫・原口 忠・小川良雄・河合誠朗・桜井秀樹・石原八十士・桧垣昌夫・今村

- 一男：Cefoperazone (CPZ) 大量投与による前立腺組織内移行について。泌尿紀要 31：871～874, 1985
- 15) 藤田公生・藤田弘子・藤井一彦・増田宏昭・牛山知己・田島 惇・阿曾佳郎：Cefotaxime の前立腺組織内濃度についての検討。Jap J Antibio 36：1465～1468, 1983
- 16) 中山一誠 秋枝洋三・川村弘志・川口 広・水谷裕子・坂尾啓子・西本章子・石山俊次：新Cephalosporin 系抗生物質 Cefotaxime の抗菌力，吸収，排泄，代謝，臓器移行性および外科臨床応用について。Chemotherapy 28 (S-1)：606～622, 1980
- 17) Dr. Schrinner and Dr. Limbert: Comparative in vitro studies of HR756 and its deactyl-derivative RU25628. Hoechst 社内報より：April 4, 1978
- 18) 笠井一弘・新井 進・宮本政樹・坂口 孝：Cefotaxime の基礎的検討。Chemotherapy 28 (S-1)：89～91, 1980
- 19) 鈴木恵三：前立腺感染症における抗生物質の体内動態と臨床。Today's Therapy：98～101, 1983
- 20) 松浦 治・小野佳成・竹内宣久・大島伸一：セファセトリルの前立腺臓器内濃度の検討。日泌尿会誌 72：1511, 1981
- 21) 大島伸一 小野佳成・絹川常郎・松浦 治 Cefmetazole の前立腺組織内移行について。西日泌尿 45：915～919, 1983
- 22) 榊原敏彦・砺波博一・北川慶幸・上田陽彦・岡田茂樹・高崎 登・宮崎 重：抗生物質 (CMZ, FOM) の前立腺組織内移行性と前立腺組織採取法による差異についての検討。第35回泌尿器科中部連合総会予稿集：142, 1985
- 23) 片岡喜代徳・金子茂男・栗田 孝：Cefmenoxime (CMX) の前立腺組織内移行に関する検討。泌尿紀要 31：273～279, 1985
- 24) 勝見哲郎・村山和夫：CZX の前立腺および膀胱壁内移行に関する検討。泌尿紀要 30：259～264, 1984

(1986年8月18日迅速掲載受付)